

# 消化器症状が先行した劇症1型糖尿病の1例

日本赤十字社和歌山医療センター 研修医<sup>1)</sup>

日本赤十字社和歌山医療センター 糖尿病・内分泌内科部<sup>2)</sup>

京都大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌・栄養内科学<sup>3)</sup>

大森 翔平<sup>1)</sup>, 南野 寛人<sup>3)</sup>, 益田 美紀<sup>2)</sup>, 伊藤 沙耶<sup>2)</sup>, 岩橋 彩<sup>2)</sup>,  
廣畠 知直<sup>2)</sup>, 井上 元<sup>2)</sup>

索引用語：劇症1型糖尿病，ケトアシドーシス，薬剤過敏症症候群，免疫チェックポイント阻害薬

## 要 旨

消化器症状が先行した劇症1型糖尿病（FT1D）の1例を経験した。過去の自験例2例を踏まえ報告する。

症例は68歳男性。入院1週間前から下痢をしていた。入院4日前から口渇・多飲・多尿があった。当院受診時HbA1c（NGSP値）6.6%，随時血糖501 mg/dl，尿ケトン体（3+）であり，緊急入院となった。経過中に空腹時血清Cペプチドの枯渇を認め，膵島関連自己抗体は陰性であり，劇症1型糖尿病と診断した。入院後インスリン療法を開始し，全身状態の安定化に伴い，第12病日に退院となった。

劇症1型糖尿病は，約70%の症例で呼吸器症状や消化器症状が先行すると言われている。今症例及び過去の自験例2例の3例ともに消化器症状の先行が見られていた。今後，救急外来で初療を行う際には，感冒や腹痛などの主訴に対しても，尿検査や血糖測定を行う事が推奨される。

## 序 文

劇症1型糖尿病（FT1D）は，2000年にImagawaらによって提唱された疾患概念で，膵β細胞が急速に破壊され，ケトアシドーシスと著明な高血糖を伴い発症する疾患である。今回，消化器症状が先行して発症した劇症1型糖尿病を経験したので，自験例2例も踏まえ報告する。

## 症 例

患 者：68歳，男性

主 訴：口渇，多飲，多尿

既往歴：脂質異常症 過去最大体重68kg（66歳時）

家族歴：弟が2型糖尿病

生活歴：独居，みかん農家，飲酒歴 機会飲酒程度，喫煙 28歳まで7年×15本/日

現病歴：入院1週間より下痢様症状があった。

入院4日前から口渇・多飲・多尿があり，近医を受診した際に，血糖高値を指摘されたため，精査・加療目的に当院紹介受診となる。受診時の各種検査から，ケトアシドーシス，血糖高値にも関わらずA1c上昇は軽度という所見であり，劇症1型糖尿病を疑い緊急入院となった。

（平成30年1月11日受付）（平成30年1月22日受理）  
連絡先：（〒640-8558）

和歌山市小松原通四丁目20番地  
日本赤十字社和歌山医療センター  
研修医

大森 翔平

入院時身体所見：身長 168.5 cm，体重 64.8 kg，BMI 22.82  
意識は清明で，脈拍 90 回/分・整，  
血圧 138/90 mmHg，呼吸数 24 回/分，体温 37.3 度であった。下肢の振動覚は，左右共に 7/8 (C128 音叉) と軽度低下が見られた。その他に明らかな異常所見は認めていない。

入院時検査所見：検査所見を表 1 に示す。動脈血液ガス測定では，アシドーシスはなく，尿検査では尿ケトン体が 3+ であった。生化学検査では，BS；501 mg/dl，HbA1c；6.6 % であり，総ケトン体も 3923  $\mu\text{mol/l}$  と上昇しており，3-OHBA が優位であった。膵島関連自己抗体（抗 GAD 抗体及び抗 IA-2 抗体等）は陰性，膵外分泌酵素（リパーゼ・エラスターゼ）の上昇を認めた。

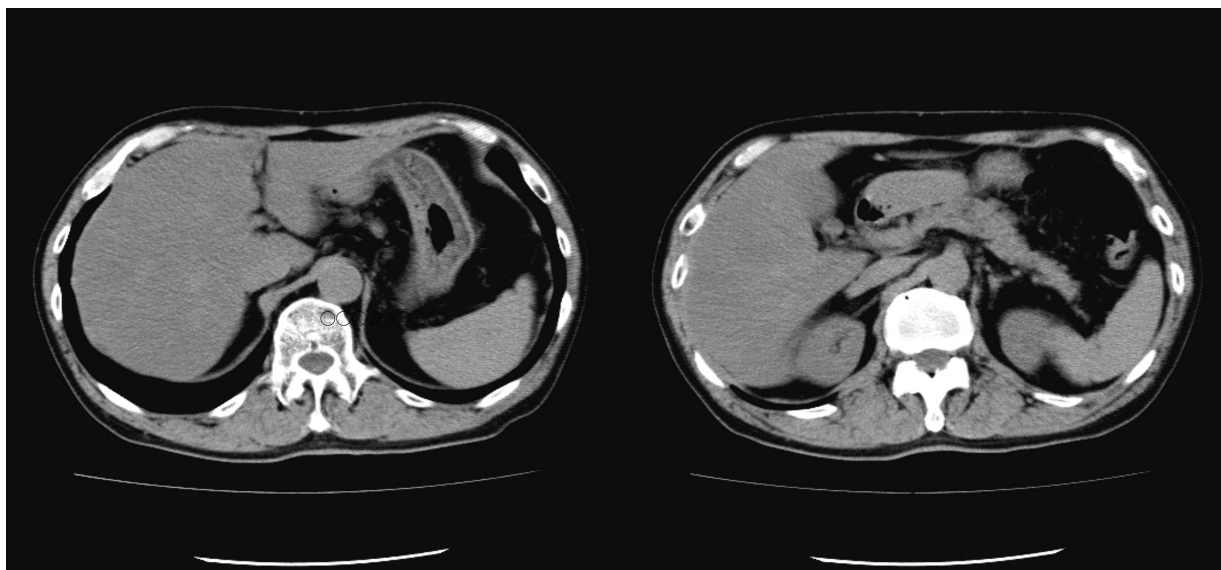
食物負荷試験では，インスリン分泌能が枯渇していた。

CT (図 1) では，膵形態は異常なく，脂肪肝の他に膵腫瘍を含む明らかな異常所見は認めていない。

臨床経過：診断基準（表 2 参照）の 1～3 の全て及び A～D を満たしており，劇症 1 型糖尿病と診断され，入院加療となる。入院後から輸液負荷及び持続インスリン投与を開始した。図 2 のように経時的に血糖及びケトン体の低下があり，インスリン必要量も低下した。第 4 病日に強化インスリン療法に変更した。血糖コントロールは良好となり，インスリン調整及び糖尿病教育を行い，総インスリン量 28 単位で第 12 病日に退院となった。

【表 1】検査結果

|                               |                                |                   |      |                   |
|-------------------------------|--------------------------------|-------------------|------|-------------------|
| [動脈血液ガス分析]                    |                                | BUN               | 25   | mg/dl             |
| pH                            | 7.373                          | Cre               | 1.11 | mg/dl             |
| pCO <sub>2</sub>              | 36.3 mmHg                      | Na                | 134  | mEq/l             |
| pO <sub>2</sub>               | 92 mmHg                        | K                 | 5.1  | mEq/l             |
| Lac                           | 2 mmol/l                       | Cl                | 94   | mEq/l             |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | 20.6 mmol/l                    | Ca                | 9.9  | mg/dl             |
| ABE                           | -3.5 mmol/l                    | CRP               | 1.23 | mg/dl             |
| AnionGap                      | 3.6                            | BS                | 501  | mg/dl             |
| [尿検査]                         |                                | HbA1c             | 6.6  | %                 |
| タンパク                          | (-)                            | IRI               | <1.0 | $\mu\text{U/ml}$  |
| 糖                             | (4+)                           | CPR/S             | <0.1 | ng/ml             |
| ケトン体                          | (3+)                           | 総ケトン体             | 3923 | $\mu\text{mol/l}$ |
| [血算]                          |                                | AcAc              | 971  | $\mu\text{mol/l}$ |
| WBC                           | 8300 / $\mu\text{l}$           | 3-OHBA            | 2952 | $\mu\text{mol/l}$ |
| 好中球                           | 72.5 %                         | [膵島関連自己抗体]        |      |                   |
| リンパ球                          | 24.2 %                         | 抗 GAD 抗体          | <5.0 | U/ml              |
| RBC                           | 494 $\times 10^4/\mu\text{l}$  | 抗 IA-2 抗体         | <0.4 | U/ml              |
| Hb                            | 15.4 g/dl                      | 抗インスリン抗体          | <5.0 | U/ml              |
| Ht                            | 44.5 %                         | [膵外分泌酵素]          |      |                   |
| Plt                           | 25.8 $\times 10^4/\mu\text{l}$ | 膵アミラーゼ            | 36   | U/l               |
| [生化学]                         |                                | リパーゼ              | 105  | U/l               |
| TP                            | 7.9 g/dl                       | エラスターゼ 1          | 950  | ng/dl             |
| Alb                           | 4.4 g/dl                       | [食後 2 時間(第 8 病日)] |      |                   |
| T-Bil                         | 1.6 mg/dl                      | 血糖                | 184  | mg/dl             |
| AST                           | 29 U/l                         | CPR/S             | <0.1 | ng/ml             |
| ALT                           | 29 U/l                         |                   |      |                   |
| LDH                           | 210 U/l                        |                   |      |                   |
| ALP                           | 382 U/l                        |                   |      |                   |
| AMY                           | 58 U/l                         |                   |      |                   |



【図 1】単純 CT（初診時）

【表 2】劇症 1 型糖尿病診断基準

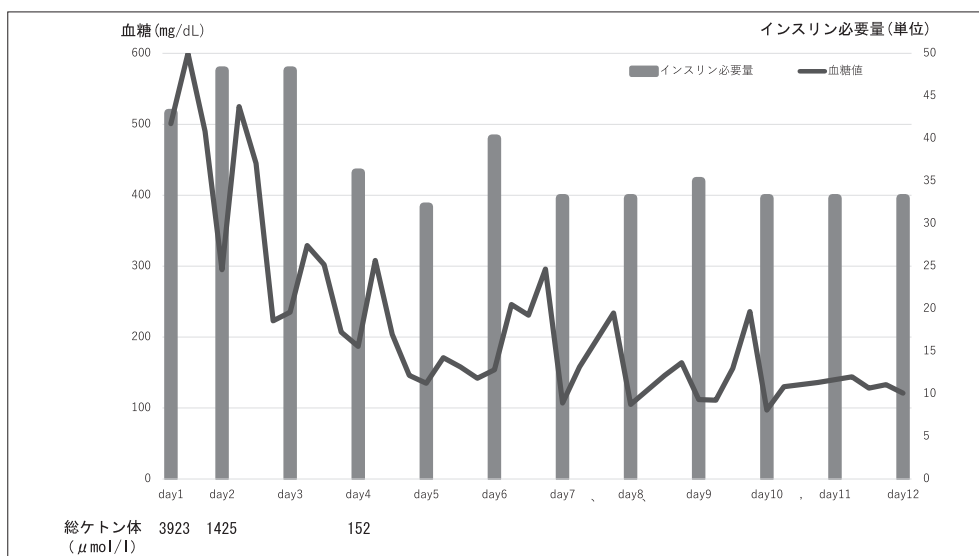
下記 1～3 のすべての項目を満たす者を劇症 1 型糖尿病と診断する。

1. 糖尿病症状出現後 1 週間前後以内でケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る（初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかと認める）
2. 初診時の（随時）血糖値が 288 mg/dl (16.0 mmol/l) 以上であり、かつ HbA1c 値 (NGSP) < 8.7 %\*である。
3. 発症時の尿中 C ペプチド < 10  $\mu$ g/day、または、空腹時血清 C ペプチド < 0.3 ng/ml かつグルカゴン負荷後（または食後 2 時間）血清 C ペプチド < 0.5 ng/ml である。

\*：劇症 1 型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合には、必ずしもこの数字は該当しない。

<参考所見>

- A) 原則として GAD 抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である。
- B) ケトosisと診断されるまで原則として 1 週間以内であるが、1～2 週間の症例も存在する。
- C) 約 98 %の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素（アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ 1 など）が上昇している。
- D) 約 70 %の症例で前駆症状として上気道炎症状（発熱、咽頭痛など）、消化器症状（上腹部痛、悪心・嘔吐など）を認める。
- E) 妊娠に関連して発症することがある。
- F) HLA-DRB1\*04:05-DQB1\*04:01 との関連が明らかにされている。



【図 2】入院後経過

## 考 察

劇症1型糖尿病は、糖尿病のサブタイプの一つであり、2000年にImagawaらによって提唱された疾患概念である。膵β細胞が急速に破壊され、内因性インスリンが枯渇しケトアシドーシスや著明な高血糖を伴い発症する疾患である。日本や韓国などの極東アジア地域で報告例が多く、欧米での報告が稀である。日本における患者数は、5,000～7,000人と推測され、男女比は1対1である。平均発症年齢は男性43歳、女性35歳で、20歳未満の患者は8.7%と成人が多いことが報告されている。<sup>1)</sup>

成因として、遺伝因子と環境因子が挙げられる。遺伝因子として、class II human leukocyte antigen (HLA) 遺伝子、cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) 遺伝子、class I HLA 遺伝子の3つが報告されている。

特に、class II HLAにおいてDR4-DQ4ハプロタイプがFT1Dの患者の41.8%と高率に認められる事が報告されている。<sup>2)</sup>

環境因子として、先行するウイルス感染が多く、特にエンテロウイルス、コクサッキー、ヘルペスウイルス、パラインフルエンザウイルス、インフルエンザB、HHV-6、7等の感染が示唆されている。<sup>3)4)</sup> 膵島で直接ウイルスRNAが明らかにされた症例も存在する。<sup>5)</sup>

FT1D同様に1型糖尿病に関連するウイルスとして、エンテロウイルス、特にコクサッキーA群ウイルスとエコーウイルスが想定されている。エンテロウイルスに対するIgM抗体が対称群に比べて患者群で上昇している。また小児1型糖尿病でコクサッキーB4ウイルスに対するTh1タイプの免疫応答が低下している事も報告されている。<sup>6)</sup>

これらより発症様式FT1Dは、遺伝素因が関与し、ウイルス感染に伴って抗ウイルス免疫反応が惹起され、その反応にβ細胞が巻き込まれて障害されるという仮説も考えられている。<sup>1)</sup>

さらに最近増加してきている因子として薬剤性が挙げられる。メキシレチン・カルバマゼピン・アロプリノールなどの暴露による薬剤過敏症症候群(DIHS)罹患後に発症する劇症1型糖尿病が報告されている。

日本において、1985～2010年の間にDIHSに関連したFT1Dの発症は15例あり、発症年齢の中央値は53.4歳、DIHSを発症してからFT1Dを発症するまでの期間は39.3日であった。また一般的な日本人のFT1Dの発症率が0.010%であるのに対して、DIHS合併例では0.54%と高値であった。<sup>7)</sup>

また遺伝因子としてFT1Dで挙げられている因子の内、HLA DR2, DR4, DR9, B5801, A3101, B61等は明らかでなかったが、HLA B62の発現頻度はDIHSを合併したFT1Dで上昇していた。<sup>7)</sup>

また抗PD-1阻害薬免疫チェックポイントでも報告例がある。悪性黒色腫に対して抗PD-1阻害薬であるペンブロリズマブを使用後2週間してFT1Dを発症した報告もある。<sup>8)</sup>

国内においても、2016年1月の時点でニボルマブにおける1型糖尿病の発生が7例報告され、その内FT1Dは3例報告されている。<sup>9)</sup>

国内では経験が少ないが、抗CTLA4阻害薬での報告例も散見される。ただし抗CTLA4阻害薬は抗PD-1阻害薬よりも1型糖尿病の発生が少なかった。CTLA4と1型糖尿病の関連性は報告されているが、しかし自己免疫性甲状腺疾患に伴うものであるとして、1型糖尿病を惹起していない可能性も考えられている。いずれにせよ、CTLA4が1型糖尿病の最初の発症因子でなくとも、免疫応答を促進しており、抗PD-1阻害薬との同時使用で1型糖尿病の発症リスクが上昇する事が考えられる。<sup>10)</sup>

当院では、2010年以降では、本症例の他に2例の確定診断例の経験がある。表2に過去の自験例2例を含めた3例の比較を示す。3例共に成人男性で、HbA1cは6%台に関わらず、血糖高値、空腹時血清Cペプチドの枯渇、血中

【表3】本症例及び過去の自験例2例との比較

|            | 今回                     | 自験例1                   | 自験例2                   |
|------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 年齢         | 68歳                    | 32歳                    | 50歳                    |
| 性別         | 男性                     | 男性                     | 男性                     |
| 主訴         | 下痢・口渇・多飲               | 嘔気・口渇                  | 腹部膨満感・口渇               |
| 腹部症状の有無    | +                      | +                      | +                      |
| pH         | 7.373                  | 6.9                    | 7.019                  |
| 血中ケトン体     | 3923 $\mu\text{mol/l}$ | 5546 $\mu\text{mol/l}$ | 6084 $\mu\text{mol/l}$ |
| 血糖値        | 501 mg/dl              | 1594 mg/dl             | 1023 mg/dl             |
| HbA1c      | 6.6 %                  | 6.1 %                  | 6.1 %                  |
| 空腹時血清CPR/S | <0.1 ng/ml             | <0.2 ng/ml             | <0.2 ng/ml             |
| アミラーゼ      | 58 IU/l                | 236 IU/l               | 206 IU/l               |
| 抗ウイルス価     | -                      | コクサッキーA2×64            | コクサッキーB3×64<br>エコー6×16 |

## 結 語

ケトン体の上昇があり、劇症1型糖尿病と診断出来る。

劇症1型糖尿病では、約70%の症例で、事前に上気道炎症状や消化器症状を呈すると言われている。<sup>11)</sup> 自験例3例共に下痢、嘔気や腹部膨満感と、消化器症状と考えられる主訴を認めた。過去の2例では、コクサッキーウイルスやエコーウイルスが検出されている。なお、膵外分泌酵素の上昇を認める場合もある。過去の自験例2例においてはアミラーゼの上昇が、本症例ではリパーゼ、エラスターゼ1の上昇を認めている。

救急外来等において、消化器症状のみを訴える患者を診察する機会が多い。特に問診において、数週間以内に消化器症状や上気道炎症状を認める患者に於いては、血糖測定や尿検査などを行い、劇症1型糖尿病の発症がないかスクリーニングを行うことが推奨される。更に、薬剤性の発症例も報告されており、問診等で内服薬等の聴取も改めて重要である。

消化器症状が先行した劇症1型糖尿病を経験した。劇症1型糖尿病は稀な疾患であり、口渇・多飲・多尿といった糖尿病症状がなく、上気道炎症状や消化器症状を主訴として受診する例が散見される。初期診療の際に疑うには、スクリーニング検査として血糖測定や尿検査でのケトン体測定は重要である。

## 参考文献

- 1) 米田 祥, 今川 彰久. 劇症1型糖尿病の発症メカニズムと診断. Modern Physician 2012 ; 8 : 931-4.
- 2) Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, et al. Different contribution of class II HLA in fulminant type 1 diabetes mellitus. Diabetologia 2005 ; 48 : 294-300.
- 3) Inokuchi R, Matsumoto A, Odajima H, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus. BMJ Case Rep 2012 ; 10 : 1-3.
- 4) Yoko K, Tetsuo S. Long-term outcome of patients with severe cutaneous adverse reactions. Dermatologica Sinica 2013 ; 31 : 211-6.



- 5) Shibasaki S, Imagawa A, Tauriainen S, et al. Expression of toll-like receptors in the pancreas of recent-onset fulminant type 1 diabetes. *Endocr J* 2010 ; 57 : 211-9.
- 6) 永淵 正法, 小川 秀一郎, 栗崎 宏憲, et al. エンテロウイルス感染症と臓器障害のメカニズム, 臨床とウイルス 2007 ; 35 : 146-51.
- 7) Onuma H, Tohyama M, Imanaga A, et al. High frequency of HLA B62 in fulminant type 1 diabetes with the drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : E2277-81.
- 8) Gaudy C, Clevy C, Monestier S, et al. Anti-PD1 Pembrolizumab Can Induce Exceptional Fulminant Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2015 ; 38 : e182-3.
- 9) 伊藤 聡志, 葉山 惟大, 照井 正. ニボルマブの作用機序, 効果, 副作用と日本大学医学部附属板橋病院皮膚科での使用経験, 日大医誌 2016 ; 75 : 156-160.
- 10) Ikegami H, Kawabata Y, Noso S. Immune checkpoint therapy and type 1 diabetes. *Diabetol Int* 2016 ; 7 : 221-7.
- 11) 中田 信輔, 今川 彰久. 日本において見出された1型糖尿病の重要な病型

---

Key words ; fulminant type 1 diabetes mellitus, ketoacidosis, gastrointestinal symptoms,  
Drug induced hypersensitivity syndrome, immune-checkpoint inhibitors

---

## A case of fulminant type 1 diabetes mellitus presented with gastrointestinal symptoms

Shohei Omori<sup>1)</sup>, Hiroto Minamino<sup>3)</sup>, Miki Masuda<sup>2)</sup>, Saya Itoh<sup>2)</sup>,  
Aya Iwahashi<sup>2)</sup>, Tomonao Hirobata<sup>2)</sup>, Gen Inoue<sup>2)</sup>

1) Junior Resident, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

2) Department of Diabetes, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

3) Department of Diabetes, Endocrinology and Nutrition, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, Kyoto University

### Abstract

We report 1 patient with fulminant type 1 diabetes mellitus (FT1D) presented by diarrhea, based on 2 cases already experienced in our department.

A 68-year-old-man presented with diarrhea before one week and had diabetes like symptoms before 4 days. His blood glucose level was elevated at 501mg/dl, associated with ketosis (urinary keton 3+) and an A1c level of 6.6% (NGSP value), so he was admitted to our hospital.

The serum C-peptide immunoreactivity (CPR) level showed the patient to be in an insulin-department state. His anti-islet autoantibodies were the negative findings. The patient was therefore diagnosed with FT1D.

After admitted, insulin therapy was initiated. As the general status was stabled, he was discharged.

The 70% of FT1D patients was seen the common symptoms such as respiratory or gastrointestinal symptoms. The 3 cases had gastrointestinal symptoms before few weeks. If a patient with a chief complaint of respiratory or gastrointestinal symptoms presents to an emergency department. We should consider hyperglycemia crisis in the differential diagnosis of respiratory or gastrointestinal symptoms, urinalysis and measuring a blood-sugar level should be done as a routine examination in emergency department.

